

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D307/87

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01801127.6

[43] 公开日 2002 年 8 月 28 日

[11] 公开号 CN 1366526A

[22] 申请日 2001.3.7 [21] 申请号 01801127.6

[30] 优先权

[32] 2000.12.28 [33] DK [31] PA200001943

[86] 国际申请 PCT/DK01/00148 2001.3.7

[87] 国际公布 WO01/47877 英 2001.7.5

[85] 进入国家阶段日期 2001.12.28

[71] 申请人 H·隆德贝克有限公司

地址 丹麦哥本哈根

[72] 发明人 A·卡斯特林 G·沃尔佩

F·斯布罗吉奥

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

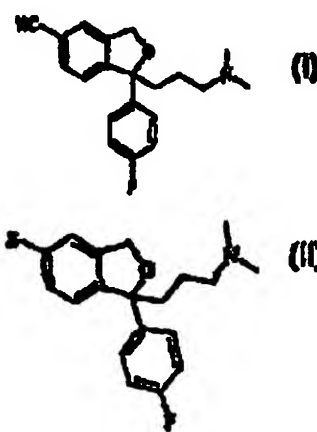
代理人 温宏艳 王其顺

权利要求书 2 页 说明书 7 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 纯西酞普兰的制备方法

[57] 摘要

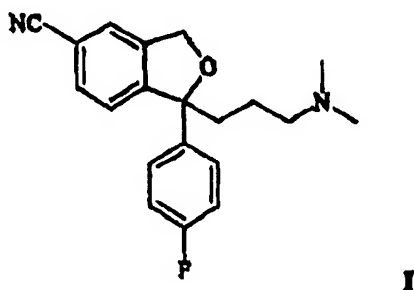
一种制备通式(I)西酞普兰的方法,其中通式(II)的化合物,其中 Z 是碘代、溴代、氯代或 $\text{CF}_3 - (\text{CF}_2)_n - \text{SO}_2 - \text{O} -$, 其中 n 是 0、1、2、3、4、5、6、7 或 8, 发生氰化物交换反应, 反应中, 基团 Z 通过与 氰化物源起反应实现与氰化物的交换; 生成的粗西酞普兰产物任选地 进行某种初步提纯, 然后该粗西酞普兰碱接受液膜蒸馏方法; 获得的 西酞普兰产物随后任选地进一步提纯, 然后进行后处理并以碱或其可 药用盐形式分离出来。



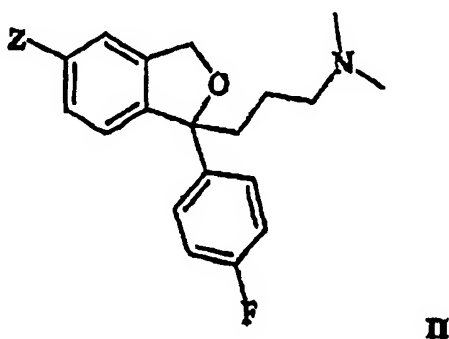
ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 一种制备通式I西酞普兰的方法，



5 其中通式(II)的化合物



其中 Z 是碘代、溴代、氯代或 $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_n-\text{SO}_2-\text{O}-$ ，其中 n 是 0、1、2、3、4、5、6、7 或 8，发生氟化物交换反应，反应中，基团 Z 通过
10 与氟化物源起反应实现与氟化物的交换；

生成的粗西酞普兰产物任选地进行某种初步提纯，然后该粗西酞普兰碱接受液膜蒸馏方法；

获得的西酞普兰产物随后任选地进一步提纯，然后进行后处理并以碱或其可药用盐形式分离出来。

15 2. 权利要求 1 的方法，其特征在于，液膜蒸馏方法是短路蒸馏或薄膜层蒸馏，优选薄膜层蒸馏。

3. 权利要求 1 或 2 的方法，其特征在于，粗西酞普兰碱被溶解在适当溶剂中，优选在环丁砜中，然后再进行液膜蒸馏。

20 4. 权利要求 1、2 或 3 的方法，其特征在于，蒸馏温度介于 $200 \sim 330^\circ\text{C}$ ，并且压力介于 $0.1 \sim 2.0$ 毫米汞柱。

4. 权利要求 4 的方法, 其特征在于, 蒸馏温度介于 $240 \sim 270^{\circ}\text{C}$, 并且压力介于 $0.6 \sim 0.8$ 毫米汞柱。

5. 权利要求 1~5 的方法, 其特征在于, Z 是 Br, 而氟化物交换反应是通过在适当溶剂中与氟化亚铜起反应实施的。

5 6. 权利要求 1~5 中任何一项的方法, 其特征在于, Z 是碘代、溴代、氯代或 $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_n-\text{SO}_2-\text{O}-$, 其中 n 是 0、1、2、3、4、5、6、7 或 8, 并且氟化物交换反应是通过与氟化物源在钨催化剂和催化数量 Cu^+ 或 Zn^{2+} 的存在下进行反应实施的。

10 7. 权利要求 1~5 中任何一项的方法, 其特征在于, Z 是碘代、溴代、氯代或 $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_n-\text{SO}_2-\text{O}-$, 其中 n 是 0、1、2、3、4、5、6、7 或 8, 并且氟化物交换反应是通过与 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ 在钨催化剂存在下进行反应实施的。

8. 权利要求 8 的方法, 其特征在于, Z 是 Br。

15 9. 权利要求 1~5 中任何一项的方法, 其特征在于, Z 是 Cl 或 Br, 并且氟化物交换反应通过与氟化物源在镍催化剂存在下, 并优选在催化数量 Cu^+ 或 Zn^{2+} 存在下实施。

10. 权利要求 10 的方法, 其特征在于 Z 是 Cl。

说 明 书

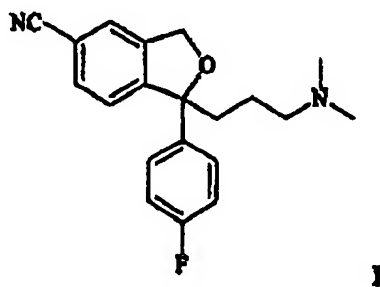
纯西酞普兰的制备方法

5 本发明涉及制造公知的抗抑郁药西酞普兰，1-[3-(二甲氨基)丙基]-1-(4-氰苯基)-1,3-二氢-5-异苯并呋喃甲腈的方法，特别是通过氟化物交换制备纯西酞普兰的方法。

背景技术

西酞普兰是公知的抗抑郁药，已在市场上销售了几年并具有下列结构：

10



它是一种选择性、中枢作用的血清素(5-羟色胺；5-HT)再摄入抑制剂，另外，据披露还显示出治疗痴呆和脑血管障碍的效果，参见 EP-A-474580。

15 西酞普兰首次公开在 DE 2,657,013，对应于 US 4,136,193 中。该专利出版物概述了由对应 5-溴代衍生物通过与氟化亚铜在适当溶剂中起反应制备西酞普兰的方法。WO 0011926 和 WO 0013648 公开了通过 5-卤素或 $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_n-\text{SO}_2-\text{O}-$ ，其中 n 是 0~8，与氟基进行交换制备西酞普兰的另一类方法。

20 其他方法涉及：

5-酰氨基或 5-酯基团转化为 5-氟基基团(WO 9819513)

5-酰氨基基团转化为 5-氟基基团(WO 9819512)

5-甲酰基团转化为 5-氟基基团(WO 9900548)

5-噁唑啉基或 5-噻唑啉基基团转化为 5-氟基基团(WO 0023431)

25 结果证明，都难以制造出要求质量的西酞普兰。DE 2,657,013、WO 0011926 和 WO 0013648 的方法，如上所述，包含 5-卤素与氟基的

交换, 现已发现产生某些高分子量杂质, 包括不可接受数量的二聚反应产物。这些杂质难以用普通后处理程序去除, 从而导致繁琐和昂贵的提纯加工。

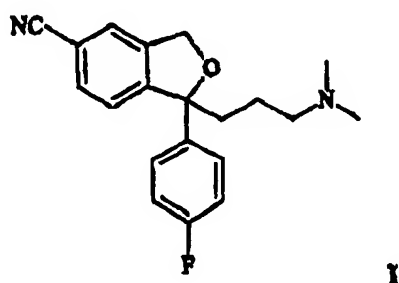
- 5 因此, 为在商业上有利地生产西酞普兰, 需要一种制备西酞普兰的方法, 其中要求能除掉氰化物交换反应, 即, 5-卤素之类与 5-氰基之间的交换期间生成的杂质。

现已发现, 这类高分子量反应杂质可通过液膜蒸馏方法去除。

发明概述

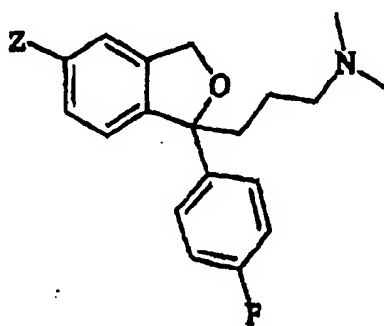
因此, 本发明提供一种制备通式I西酞普兰的新方法,

10



I

其中通式(II)的化合物



II

- 15 其中 Z 是碘代、溴代、氯代或 $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_n-\text{SO}_2-\text{O}-$, 其中 n 是 0、1、2、3、4、5、6、7 或 8, 发生氰化物交换反应, 反应中, 基团 Z 通过与氰化物源起反应实现与氰化物的交换;

生成的粗西酞普兰产物任选地进行某种初步提纯, 然后该粗西酞普兰碱接受液膜蒸馏方法;

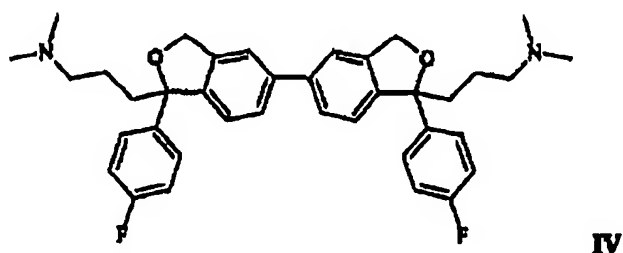
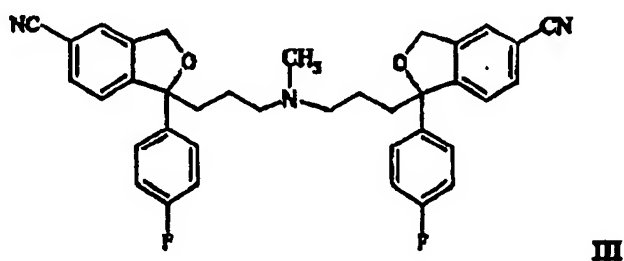
- 20 获得的西酞普兰产物随后任选地进一步提纯, 然后进行后处理并

以碱或其可药用盐形式分离出来。

在另一个方面，本发明涉及这样一种上述方法，其中通式II的化合物是S-对映异构体。

在又一个方面中，本发明涉及一种抗抑郁药物组合物，它包含按
5 本发明方法制备的西酞普兰。

按照本发明方法，氰化物交换反应期间生成的高分子量杂质是从粗西酞普兰产物中除去的。这些高分子量杂质的主要部分（其在氰化反应过程中形成）是通式III和IV的反应产物



10

除了通式III和IV的反应产物之外，还有其他二聚或聚合杂质，例如可通过在氰化物交换反应期间生成的脱氰基-和脱甲基-西酞普兰基团之间的反应生成。再者，反应可在方便的条件下进行。

氰化物交换反应：

15 -当 Z 是 Br，可按照 US 4,136,193 所述，在适当溶剂中通过与氰化亚铜的反应来实施，

-当 Z 是碘代、溴代、氯代或 $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_n-\text{SO}_2-\text{O}-$ ，其中 n 是 0、1、2、3、4、5、6、7 或 8 时，可通过与氰化物源在钯催化剂和催化数量 Cu^+ 或 Zn^{2+} 的存在下进行反应来实施，如 W00013648 所述。优选的氰化物源是 KCN、NaCN 或 $((\text{R}^a)_4\text{N})\text{CN}$ ，其中 $(\text{R}^a)_4$ 代表四个可相同或不同的基团，选自氢和直链或支化烷基。替代地，反应可与 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ 在钯催
20

化剂存在下进行。

钯催化剂可以是任何合适的含 Pd(0) 或 Pd(II) 催化剂, 例如 Pd(PPh₃)₄、Pd₂(dba)₃、Pd(PPh)₂Cl₂ 等。有关催化剂、反应条件、Cu⁺ 和 Zn²⁺ 源之类的信息进一步描述在 W0013648 中。

5 该钯催化方法在 Z 是 Br 时尤其方便。

-当 Z 是 Cl 或 Br 时, 可与氰化物源在镍催化剂存在下进行, 如描述在 W00011926 中。优选的氰化物源是 KCN、NaCN 或 ((R^a)₄N)CN, 其中 (R^a)₄ 代表四个可相同或不同的基团, 选自氢和直链或支化烷基。反应可任选地在催化数量 Cu⁺ 或 Zn²⁺ 存在下进行。

10 镍催化剂可以是任何合适的起催化作用的含 Ni(0) 或 Ni(II) 络合物, 例如 Ni(PPh₃)₃、(σ-芳基)-Ni(PPh₃)₂Cl₃ 等, 并且优选在现场制备它。镍催化剂和反应条件进一步描述在 W00011926 中。

镍催化的方法在 Z 是 Cl 时尤其方便。

术语烷基是指支化或非支化烷基基团, 例如甲基、乙基、1-丙基、
15 2-丙基、1-丁基、2-丁基、2-甲基-2-丙基和 2-甲基-1-丙基。

通式 II 的中间产物当 Z 是溴代或氯代时, 可分别由溴代-和氯代-2-苯并[c]呋喃酮来制备, 如描述在 DE 2,657,013, 对应于 US 4,136,193。该化合物, 当 Z 是碘代或 Z 是 CF₃-(CF₂)_n-SO₂-O- 时, 可按照 W0 0013648 所述制备。优选使用所含 Z 是 Br 的中间产物。

20 氰化物交换反应以后与蒸馏之前, 反应混合物可进行某种初步提纯, 例如洗涤、萃取、结晶。优选的是, 反应混合物用含水溶剂和有机溶剂的混合物洗涤, 例如用 H₂O/乙二胺和甲苯的混合物或者含水 EDTA-溶液与甲苯的混合物, 以便去除金属盐(来自氰化物源), 然后以碱, 其是油, 的形式分离生成的粗西酞普兰。

25 方便的是, 进行蒸馏的粗西酞普兰油可溶解在适当溶剂中, 即惰性有机溶剂, 其在低于 93℃ 为液态, 而在蒸发器温度下呈气态, 以避免蒸馏过程导致石质产物的生成。优选使用环丁砜。

液膜蒸馏方法可以是任何工业规模有用的蒸馏方法。术语“液膜蒸馏”指的是一种蒸馏方法, 其中挥发性物质从待蒸馏混合物中的蒸发是通过加热薄膜形式的混合物而实施的。方便的蒸馏方法是短路蒸
30 馏或薄膜层(thin film layer)蒸馏。

薄膜层蒸馏, 亦可称作刮膜蒸馏, 是这样一种方法, 其中待蒸馏

混合物以薄膜形式被施涂到加热设备的表面。通常，物料是由同心地安装在设备中的转子或刮板涂布在加热圆柱形蒸发器的内壁上。馏出液一般在外部冷凝器中凝结。短路蒸馏是一种薄膜层蒸馏方法，其中安装了一种内冷凝器，致使蒸发表面到冷凝器之间蒸汽的路径很短。

5 按照本发明方法，液膜蒸馏方法可在下列条件下实施：

进料温度高于 93°C ，优选约 100°C 。

冷凝的馏出液温度高于 93°C ，优选约 100°C 。

蒸馏温度介于 $200 \sim 330^{\circ}\text{C}$ ，同时压力介于 $0.1 \sim 2.0$ 毫米汞柱。

确切的温度取决于压力，可由本领域技术人员酌定。

10 喂入到蒸发器内的粗西酞普兰碱可溶解在适当溶剂中，即，惰性有机溶剂，其在低于 93°C 为液态，而在蒸发器温度下呈气态。

在本发明尤其优选的实施方案中，采用薄膜层蒸馏方法。薄膜层蒸馏方法在一种薄膜层蒸发器中进行，这是一个圆柱形设备，备有供传热介质循环的双层壁，以及同心安装在圆柱体内的轴的转子或刮

15 板。它具有分别供残渣和馏出液的出口。馏出液出口通往冷凝器。按照本发明的薄膜层蒸馏可方便地在下列条件下进行：

-进料温度高于 93°C ，优选约 100°C 。

-冷凝的馏出液温度高于 93°C ，优选约 120°C 。

20 -蒸馏温度，更具体地说，刮板或转子温度介于 $200 \sim 330^{\circ}\text{C}$ ，同时压力介于 $0.1 \sim 2.0$ 毫米汞柱，优选 $240 \sim 270^{\circ}\text{C}$ ，此时压力介于 $0.6 \sim 0.8$ 毫米汞柱，

25 -转子或刮板的速度介于 $500 \sim 2000$ rpm（转每分钟），具体取决于转子和相应地，设备尺寸。转子越小，速度就越高。方便的转子速度是 $1700 \sim 1800$ rpm——在较小设备中；或者 700 rpm——在工业规模薄膜层蒸发器中。

-喂入到蒸发器内的粗西酞普兰碱可溶解在适当溶剂中，即，惰性有机溶剂，其在低于 93°C 为液态，而在蒸发器温度下呈气态。优选使用环丁砜。

30 经蒸馏获得的西酞普兰产物的进一步提纯，需要的话，可通过该西酞普兰碱的酸/碱洗涤、结晶和重结晶（参见，荷兰专利号 1016435）和/或西酞普兰的可药用盐的结晶和重结晶来完成。

西酞普兰的可药用盐，例如氢溴酸盐或盐酸盐，可通过本领域已

知的方法来制备。所以，可让该碱与计算数量的酸在水混溶性溶剂如丙酮或乙醇中进行反应，随后通过浓缩和冷却分离出盐，或者与过量酸在水不混溶溶剂如乙醚、乙酸乙酯或二氯甲烷中进行反应，随后自动析出盐。按本发明方法获得的西酞普兰氢溴酸盐或盐酸盐具有非常高的纯度，优选高于 99.7% 纯，最优选高于 99.8% 纯。西酞普兰的其他盐，如草酸盐，也可通过本方法获得非常纯的形式。

本发明药物组合物可按照任何适当方式、采取任何适当形式给药，例如以片剂、胶囊、粉末或糖浆形式口服，或者以普通注射用无菌溶液形式胃肠外地给药。

10 本发明药物制剂可按本领域传统方法制备。例如，片剂可通过有效成分与普通辅助剂和/或稀释剂的混合，随后将该混合物放在传统压片机中压片而制成。辅助剂或稀释剂的例子包含：玉米淀粉、马铃薯淀粉、滑石粉、硬脂酸镁、明胶、乳糖、树胶以及诸如此类。任何其他辅助剂或添加剂、着色剂、香料、防腐剂等，均可使用，只要它们与有效成分相容。

15 注射液可通过将有效成分和可能的添加剂溶解在部分注射溶剂中，优选无菌水中，调整溶液到要求的体积，将溶液消毒，并将其灌注到适当安瓿瓶或管形瓶中来制备。任何本领域传统使用的适当添加剂均可加入，例如补剂 (tonicity agents)、防腐剂、抗氧剂等。

20 最后，还发现，该碱可配制成非常好和稳定的固态制剂，有良好释放性能 (参见，荷兰专利号 1016435)。

本发明将通过下面的实施例进一步说明。

实例 1

25 粗西酞普兰碱 (5-氟基-1-(3-二甲氨基丙基)-1-(4-氟苯基)phthalane) 的制备

30 Cu(I)CN (197 g, 2.2 mol) 加入到 5-溴代-1-(4-氟苯基)-1-(3-甲氨基丙基)phthalane (720 g, 1.9 mol) 在环丁砜 (250 mL) 的溶液中。反应混合物在 150°C 加热 5 h 以后，加入环丁砜 (500 mL)。反应混合物冷却至 80°C，此时，加入乙二胺 (水溶液，50% w/v)。加入甲苯 (2 L)，于是出现相分离。有机相用 EDTA (500 mL 5% w/v 水溶液) 和水 (2X500 mL) 进一步洗涤。来自有机相的挥发性物质在真空下移出。分离出 540 g 油状粗西酞普兰碱。纯度约 85%，通过 HPLC (峰面积) 测定。

实例 2

粗西酞普兰通过薄膜蒸馏提纯

- 粗西酞普兰碱 (5-氟基-1-(3-二甲氨基丙基)-1-(4-氟苯基)phthalane) (20 kg, 纯度约 89%, 按 HPLC(峰面积)和环丁砜(4 L) 5 加热到约 100℃。该热混合物喂入到薄膜蒸馏设备中(刮膜蒸馏), 在此, 刮板温度 245℃, 产生约 0.7 毫米汞柱的压力。冷凝后流出物的温度保持在 120℃, 以防止游离碱的结晶。馏出液含有粗西酞普兰(纯度约 96%按 HPLC(峰面积))和环丁砜。

实例 3

- 10 上述馏出液(粗西酞普兰碱)通过西酞普兰游离碱的结晶实现进一步提纯

- 如上所述馏出液(4 kg)在环境温度下溶解在甲醇(12 L)中。加入水, 直至混合物保持一种“乳白”色。在该混合物中加入西酞普兰游离碱晶体作为晶种。当温度降低到 10℃保持 2 h 以后, 过滤分离出晶体。重复如上所述的从甲醇/水中的结晶。又经两次从正庚烷中的重 15 结晶, 产生纯度约 99.5%(HPLC:峰面积)西酞普兰(2.3 kg)游离碱。